
**APLICACIÓN DE ANÁLISIS MULTIVARIADO COMO ESTRATEGIA
DE AGRUPAMIENTO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA EL
ESTABLECIMIENTO DE PRODUCTOS REPRESENTATIVOS DE UNA
LÍNEA DE PRODUCCIÓN ESTÉRIL**

Presentado por

Rodrigo Aponte Deanz

Fundación Universitaria Los Libertadores

Facultad de Ingeniería y Ciencias Básicas

Especialización en Estadística Aplicada

Bogotá D.C, Colombia

2019

**APLICACIÓN DE ANÁLISIS MULTIVARIADO COMO ESTRATEGIA
DE AGRUPAMIENTO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA EL
ESTABLECIMIENTO DE PRODUCTOS REPRESENTATIVOS DE UNA
LÍNEA DE PRODUCCIÓN ESTÉRIL**

**Presentado por
Rodrigo Aponte Deanz**

**En cumplimiento parcial de los requerimientos para optar al título
de Especialista en Estadística Aplicada**

**Dirigida por
Cristian Gonzalez
Profesor**

**Fundación Universitaria Los Libertadores
Facultad de Ingeniería y Ciencias Básicas
Especialización en Estadística Aplicada
Bogotá D.C, Colombia
2019**

Notas de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Bogotá D.C, Noviembre de 2019

Las directivas de la Fundación Universitaria Los Libertadores, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores y a los resultados de su trabajo.

Agradecimientos

A Dios por ser la guía de mis propósitos y a mi familia que es mi propósito de vida.

Índice general

1.	Introducción.....	10
2.	Planteamiento del Problema.....	13
2.1.	Objetivos.....	15
2.1.1.	Objetivo General	15
2.1.2.	Objetivos Específicos	15
2.2.	Justificación	15
3.	Marco Teórico	17
3.1.	Filtro Grado Esterilizante.	17
3.2.	Validación de Procesos de Filtración Esterilizante	17
3.2.1.	Potencial de Hidrógeno pH.	19
3.2.2.	Solventes Orgánicos.....	20
3.2.3.	Surfactantes.	21
3.2.4.	Osmolalidad	22
4.	Marco Metodológico	23
4.1.	Enfoque.....	23
4.2.	Técnica.....	23
4.2.1.	El paquete FactoClass	24
4.3.	Fases	24
5.	Análisis de Resultados	26
5.1.	Determinación del peor caso Grupo 1.....	36
5.2.	Determinación del peor caso Grupo 2	37
5.3.	Determinación del peor caso Grupo 3	37
6.	Conclusiones	39
7.	Referencias	40

Índice de Tablas

Tabla 1. Parámetros y Características que afectan el Reto Microbiano	26
Tabla 2. Parámetros y Características que afectan los extractables y Lixiviados....	26
Tabla 3. Características de los productos	26
Tabla 4. Categorización de las variables.....	33
Tabla 5. Productos independientes.....	36
Tabla 6. Grupo 1.....	36
Tabla 7. Grupo 2.....	37
Tabla 8. Grupo 3.....	37

Índice de Figuras

Figura 1. Análisis inicial seleccionando cinco clúster.	28
Figura 2. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 1.....	29
Figura 3. Segundo análisis seleccionando cinco clústers.....	30
Figura 4. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 3.....	31
Figura 5. Tercer análisis seleccionando cinco clústers.	32
Figura 6. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 5.....	32
Figura 7. Análisis de clúster de correspondencias múltiples.	34
Figura 8. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 7.....	34
Figura 9. Gráfico de la organización de las categorías de la figura 7.....	35

Resumen

En el presente trabajo, se propone aplicar una estrategia de agrupamiento que permita establecer los productos farmacéuticos estériles representantes de todo el portafolio estéril de la compañía (treinta productos), en los cuales posteriormente se debe desarrollar un proceso de validación de filtración esterilizante. Mediante la aplicación de métodos de análisis multivariados (Análisis de Clúster) se determinan las similitudes y disimilitudes de los treinta productos farmacéuticos estériles eliminando la subjetividad que se puede generar al realizar la clasificación de manera manual.

El método aplicado permitió separar los productos completamente diferentes y agrupar los similares. Luego de esta diferenciación, los grupos formados son analizados y gracias a la eficiencia del agrupamiento se facilitó la selección de los representantes o peores casos.

El análisis desarrollado permitió la selección de ocho productos que representan el portafolio completo de productos estériles del laboratorio farmacéutico, lo cual representa un ahorro en inversión del 73%.

1. Introducción

La producción de medicamentos en Colombia se encuentra regulada mediante el Decreto 677 de 1995 bajo el cual se incorpora el concepto de Buenas Prácticas de Manufactura y con la Resolución 3183 de agosto de 1995 se adopta oficialmente el MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) correspondiente al Anexo 1 del informe técnico No 823, comúnmente conocido como Informe 32. Mediante la inspección del cumplimiento de este documento el Invima otorga el certificado de buenas prácticas de manufactura (BPM) el cual les confiere a las empresas farmacéuticas el permiso para la fabricación y comercialización de medicamentos en Colombia.

En Abril de 2016 el Ministerio de Salud y Protección Social emite la Resolución 1160 en la cual se anuncia una actualización de la normatividad en cuanto a los requisitos que deben cumplir los laboratorios farmacéuticos para ser certificados con BPM, en esta ocasión el Ministerio adopta el Anexo 4 del Informe 37 de la OMS, "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos" y el Anexo 6 del Informe 45 de la OMS, "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Estériles" debido a la exigencia de estos manuales se propuso un tiempo de transitoriedad para el cumplimiento de dichos documentos así: a partir de abril de 2020 el Anexo 4 del Informe 37 como norma general para otorgar la

certificación a todos los laboratorios productores de medicamentos, y de Abril de 2021 el Anexo 6 del Informe 45 el cual es específico para quienes producen medicamentos estériles, y se complementa con el anterior.

Los laboratorios productores de medicamentos estériles se enfrentan a un reto muy exigente el cual es la validación de los procesos de esterilización, esto consiste en la demostración por medio de evidencia científica documentada que el método utilizado para esterilizar es capaz de eliminar los microorganismos que puedan estar presentes en el producto.

Los métodos principales de esterilización utilizados en la industria farmacéutica son: esterilización por calor húmedo, por calor seco, por liofilización, por agua sobrecalentada, por filtración esterilizante y por radiación ionizante (p.ej. Radiación Gamma). Cuando por las características de los principios activos, componentes de la formulación o los materiales de envase, no se pueden utilizar métodos por temperatura o radiación, se aplica la filtración esterilizante, haciendo pasar el producto (líquido) a través de una membrana con tamaño de poro de 0,22 μm .

Cuando se utiliza la filtración esterilizante, aplica otra premisa de las BPM, “12.10. Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser

reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.”. En este sentido, para un producto estéril que pasa por una membrana de filtración se debe validar o sea demostrar mediante evidencia documentada que esto se cumple.

Esta validación debe desarrollarse para cada producto teniendo en cuenta que cada uno de estos presenta una formulación diferente, sin embargo, de acuerdo con lo expuesto en la Parenteral Drugs Administration PDA (Referencia PDA reporte técnico 22) "Las familias de productos con los mismos ingredientes, variando sólo en la concentración, podrán ser reconocidos retando los extremos de concentración y la aceptación de las concentraciones intermedias. Si un solo producto se determina que es un representante peor de los casos, la justificación y los datos deben acompañar al modelo".

De manera similar en la Norma ISO 13408-2: 2018 Aseptic processing of health care products - Part 2: Sterilizing filtration. "Traducido: Se pueden agrupar líquidos con propiedades similares y se pueden usar los representantes de los peores casos para estudios de retención de bacterias. Se debe documentar la justificación para agrupar fluidos y seleccionar a los representantes del peor de los casos."

2. Planteamiento del Problema

El laboratorio farmacéutico donde se desarrolla este estudio cuenta en la fecha de edición de este documento con 30 productos comercializados, los cuales corresponden a 44 referencias internas (algunos productos tienen 1, 2 o 3 tamaños de lote). Todos estos tienen en su fabricación al menos una porción que se esteriliza por medio de filtración, lo cual obliga de acuerdo con la normatividad a realizar Validación de Filtración Esterilizante.

Las pruebas que se deben realizar a los filtros de grado esterilizante para desarrollar la Validación se clasifican en tres grandes grupos: Compatibilidad química, Compatibilidad microbiológica y Parámetros físicos. Dentro de estas, se encuentran dos pruebas de importancia crítica, el Reto Microbiano, y la prueba de Extractables y Lixiviados.

La prueba de Reto Microbiano puede ser desarrollada internamente por los laboratorios de acuerdo con la Norma ASTM F0838-15AE01 - Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration, sin embargo, se requieren instrumentos y espacios de laboratorio microbiológico dedicados a este ensayo, debido a que sin un control adecuado se corre el riesgo de contaminación microbiológica de otros espacios tales como la

planta productiva.

En el caso de los extractables y lixiviables, no hay guías o normatividad exclusiva para la determinación en los filtros, las sustancias que podrían ser encontradas en el filtro no son conocidas por los laboratorios fabricantes de medicamentos sino únicamente por el fabricante de los filtros, por lo cual solo estos últimos cuentan con los equipos especializados y las técnicas analíticas apropiadas para determinar si están presentes o no estas sustancias.

El costo por estos dos ensayos en el momento actual del desarrollo de este documento (Oct-2019) oscila entre 20.000 y 25.000 USD por producto, lo que para nuestro portafolio tendría un costo aproximado de 600.000 USD. Por esta razón, necesitamos implementar una metodología que permita agrupar nuestros productos por su similitud, de manera que se pueda reducir la cantidad de productos a validar mediante la selección de los peores casos por cada grupo.

Pregunta Problema:

¿Cómo caracterizar 30 productos farmacéuticos estériles aplicando una metodología estadística que agrupe estos productos por su similitud?

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo General

Caracterizar 30 productos farmacéuticos estériles agrupándolos de acuerdo con su similitud en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas.

2.1.2. Objetivos Específicos

Aplicar análisis multivariado para establecer grupos de productos de características similares.

Establecer dentro de cada grupo el producto peor caso capaz de representar el total del grupo.

2.2. Justificación

La necesidad de realizar la Validación de la Filtración Esterilizante es un requisito regulatorio para obtener la certificación de la Buenas Prácticas de Manufactura para El Laboratorio.

El implementar una metodología basada en un análisis multivariado, elimina la subjetividad de realizar el proceso manualmente que podría inclinarse a favor de seleccionar los productos por razones económicas y sin poder evaluar el impacto de los diferentes componentes o propiedades del producto. Esto proporciona al ente

regulador la seguridad de una selección basada en un fundamento científico.

La importancia de escoger bien los productos que representan el portafolio de la compañía resulta en beneficio de los pacientes, a quienes garantizaremos que los productos son seguros y eficaces, y también en beneficio de la compañía por permitir mostrar un proceso transparente que redundará en el reconocimiento de esta.

3. Marco Teórico

3.1. Filtro Grado Esterilizante.

Un filtro es un componente que se utiliza para separar mecánicamente las partículas de los fluidos. En el campo farmacéutico se utilizan diferentes tamaños de poro de acuerdo con la finalidad de la aplicación, desde la separación de partículas grandes en fluidos tales como soluciones o gases hasta la esterilización de productos.

Una definición técnica de lo que es un filtro grado esterilizante está dada por la USP United States Pharmacopeia - ((1229.4) STERILIZING FILTRATION OF LIQUIDS) "Un filtro grado esterilizante es aquel que es capaz de retener un mínimo de 1×10^7 ufc de *Brevundimona diminuta* (*B. diminuta*) por cm^2 de área efectiva de filtro cuando se prueba en concordancia con la norma ASTM F838-05."

3.2. Validación de Procesos de Filtración Esterilizante

Los productores de filtros esterilizantes utilizan diferentes materiales para la fabricación de la membrana filtrante y la estructura de soporte. Estos materiales deben cumplir con requisitos del Code of Federal Regulations Title 21 Part 177—Indirect Food Additives: Polymers" en el cual se encuentran registrados los materiales aptos para el uso en alimentos y medicamentos. Sin embargo, es necesario demostrar que, aunque el material del filtro ha sido permitido para su uso en

medicamentos, la interacción entre la fase filtrante y el filtro no produce una afectación en ninguno de los dos sentidos, es decir, ni el producto afecta el filtro en sus propiedades esterilizantes o extrayendo algo de él, ni el filtro retiene algún componente del producto durante la filtración. En este orden de ideas, la función principal de un filtro de grado esterilizante es eliminar por completa la carga microbiológica de un fluido, sin comprometer la calidad de este.

Las propiedades de los filtros pueden ser afectadas por las características de los fluidos filtrados y los parámetros de los procesos de filtración, los factores que influyen en la retención microbiana son:

- ✓ Tipo de Filtro: Tamaño de poro, espesor, membrana
- ✓ Fluido(producto): Formulación, pH, viscosidad
- ✓ Condiciones de Proceso: Tiempo, flujo, Presión, temperatura, biocarga

Los factores que afectan la compatibilidad fisicoquímica, relacionados con los extractables y lixiviados corresponden a:

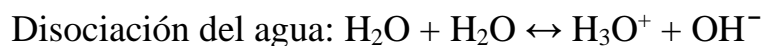
- ✓ Fluido(producto): Solventes Orgánicos, Surfactantes, pH, Osmolalidad, Viscosidad
- ✓ Condiciones de Proceso: Tiempo, Flujo, Presión, Temperatura

Debido a que los filtros utilizados para la esterilización de los productos son del mismo material y tamaño de poro, la única diferencia entre estos es el área filtrante,

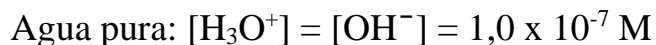
ya que se utilizan dos referencias de tamaño. En cuanto a las características del fluido, la viscosidad de todos los productos es aproximadamente la del agua. En cuanto a las condiciones del proceso, todos los productos se filtran a la misma temperatura (25-30°C) y presión (50 psi) y mantienen una biocarga controlada que no representa un reto al sistema.

3.2.1. Potencial de Hidrógeno pH.

Cuando el agua se ioniza, una molécula de agua H_2O , dona un protón a otra molécula para producir H_3O^+ y OH^- estos se conocen como el par ácido-base conjugados del agua. Esto le da la propiedad al agua de actuar como ácido o como base, dependiendo de las sustancias que se encuentren en el medio acuoso.



En el agua pura, la transferencia de un protón entre dos moléculas de agua produce igual número de H_3O^+ y OH^- . De manera experimental se ha demostrado que, en el agua pura, las concentraciones de H_3O^+ y OH^- a 25°C son cada una de $1,0 \times 10^{-7}$ M.



Los corchetes afuera de los símbolos indican su concentración molar¹ (M).

¹ Concentración molar, corresponde al número de moles de soluto presente en un litro de solución.

La escala de pH es una escala logarítmica que corresponde a las concentraciones de ion hidrógeno de soluciones acuosas (H_3O^+), matemáticamente el pH se define como el logaritmo negativo de base 10 de la concentración de H_3O^+ .

$$\text{pH} = -\log_{10} [\text{H}_3\text{O}^+]$$

Los valores de pH extremos, mayores que 9 y menores que 5, pueden interactuar con los componentes del filtro liberando sustancias extractables y los pH entre 5 y 9 son apropiados para el crecimiento de múltiples microorganismos.

3.2.2. Solventes Orgánicos.

Es muy común en las formulaciones acuosas la presencia de solventes orgánicos, estos son utilizados solos o en combinación con otros agentes, para disolver materias primas, productos o materiales residuales, utilizándose como agente disolvente, humectante, espesante, plastificante o vehículo como portador de otras sustancias.

El más común en nuestras formulaciones es la glicerina, la cual desde el punto de vista químico es un alcohol no-tóxico de sabor dulce, inodoro, incoloro y líquido a 25°C.

Las propiedades fisicoquímicas de los solventes orgánicos les permite interactuar con diferentes materiales, esta interacción aumenta directamente con la

concentración en la formulación, por otra parte, es también un sustrato² apropiado para los microorganismos.

3.2.3. Surfactantes.

Los tensoactivos (también llamados surfactantes) son sustancias que influyen por medio de la tensión superficial en la superficie de contacto entre dos fases (p.ej., dos líquidos insolubles uno en otro). Cuando se utilizan en la tecnología doméstica se les denomina emulsionantes; esto es, sustancias que permiten conseguir o mantener una emulsión. En función de su mayor o menor dispersión en agua, y su mayor o menor estabilización de las micelas o coloides, los tensoactivos se emplean como emulsionantes, humectantes, detergentes o solubilizantes.

En un sentido más estricto una sustancia surfactante ayuda o permite la solubilización en el agua de una sustancia que por sí sola no es completamente soluble.

La concentración de los surfactantes, por sus propiedades puede extraer sustancias del filtro, razón por la cual las formulaciones con mayor concentración de surfactantes en su formulación tienen mayor probabilidad de extraer sustancias del

² Sustrato es la base, materia o sustancia que sirve de sostén a un organismo, ya sea vegetal, animal o protista, en el cual transcurre su vida; el sustrato satisface determinadas necesidades básicas de los organismos como la fijación, la nutrición, la protección, la reserva de agua, etc.

filtro que aquellas que tienen una concentración baja o no poseen surfactantes en su composición. Estas sustancias al ser compuestos orgánicos pueden servir de sustrato a los microorganismos.

3.2.4. Osmolalidad

Es una medida de la concentración de las partículas osmóticamente activas contenidas en una disolución, expresada en osmoles o en miliosmoles por kilogramo de disolvente.

Este concepto cobra especial importancia en los productos oftálmicos debido a que estos deben tener una osmolalidad similar a la de los fluidos corporales para que no causen reacciones de choque osmótico produciendo resequedad o ardor al ser aplicadas.

La osmolalidad está relacionada con las sales contenidas en la formulación, por lo que la interacción de estas con el filtro puede afectar la composición de este.

4. Marco Metodológico

4.1. Enfoque

Se desea diferenciar o agrupar los productos del Portafolio evaluando por medio de análisis multivariado las características fisicoquímicas que pueden influir en la Validación de la Filtración Esterilizante a saber: pH, concentración de Solventes Orgánicos, Concentración de surfactantes y Osmolalidad.

4.2. Técnica

El Análisis Clúster, también conocido como Análisis de Conglomerados, es una técnica estadística multivariante que busca agrupar elementos (o variables) tratando de lograr la máxima homogeneidad en cada grupo y la mayor diferencia entre los grupos.

Es un método estadístico multivariante de clasificación automática de datos. A partir de una tabla de casos-variables, trata de situar los casos (individuos) en grupos homogéneos, conglomerados o clúster, no conocidos de antemano, pero sugeridos por la propia esencia de los datos, de manera que individuos que puedan ser considerados similares sean asignados a un mismo clúster, mientras que individuos diferentes (disimilares) se localicen en clúster distintos.

4.2.1. El paquete FactoClass

Para el desarrollo de la caracterización se aplica el paquete de R, FactoClass, Este paquete desarrollado por los profesores Campo Elías Pardo y Pedro César del Campo, combina métodos factoriales con el análisis de conglomerados en la exploración multivariada de tablas de datos. El análisis desarrollado por medio de esta herramienta desarrolla inicialmente un análisis factorial y luego una clasificación jerárquica con el método de Ward.

El análisis factorial permite transformar los datos originales en variables continuas no correlacionadas, se pueden tomar todos los factores o realizar un filtrado de estos, al realizar el análisis, se genera un diagrama de valores propios que muestra los ejes más relevantes. El método de Ward utiliza la distancia entre clases y une las dos clases que incrementan menos la inercia intraclase, formando de esta manera los conglomerados.

4.3. Fases

Para el desarrollo de la caracterización, se aplica el paquete de R "FactoClass" sobre las variables mencionadas hasta obtener grupos homogéneos, en los cuales los elementos integrantes de los conglomerados sean muy parecidos. Al mismo tiempo, se busca la máxima heterogeneidad entre clusters.

Una vez agrupados, se seleccionan dentro de cada grupo los casos extremos, y aquellos que no se pueden agrupar son escogidos individualmente por corresponder a casos extremos del portafolio.

5. Análisis de Resultados

De acuerdo con lo expuesto en el marco teórico, los parámetros del proceso y las características del fluido que podrían afectar el proceso de filtración esterilizante se describen en la Tabla 1 y 2.

<i>Tabla 1. Parámetros y Características que afectan el Reto Microbiano</i>		
Variable	Alto Impacto	Bajo Impacto
pH	5 - 9	<5 y > 9
Tiempo	Mayor tiempo	Menor Tiempo
Flujo	Flujo Bajo	Flujo Alto

<i>Tabla 2. Parámetros y Características que afectan los extractables y Lixiviados</i>		
Variable	Alto Impacto	Bajo Impacto
pH	<5 y > 9	5 - 9
Tiempo	Mayor tiempo	Menor Tiempo
Solventes Orgánicos	Alta Concentración	Baja Concentración
Surfactantes	Alta Concentración	Baja Concentración
Osmolalidad	Alta Osmolalidad	Baja Osmolalidad

Una vez definidas las características que tienen relación con los aspectos más importantes de la validación a saber: Reto Microbiano y Extractables y Lixiviados, se relacionan las características de cada formulación para desarrollar el análisis, la Tabla 3 relaciona los productos con sus características.

<i>Tabla 3. Características de los productos</i>							
No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
1	ALE_YX	Solution	2,00	7,00	0,00%	0,00%	449
2	ALE_RE	Solution	6,00	7,75	0,00%	0,00%	399
3	ALE_US	Solution	6,00	7,40	0,00%	0,00%	357

Tabla 3. Características de los productos

No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
4	ALL_XY	Solution	6,50	6,80	0,00%	2,20%	23
5	ALL_YC	Suspension	2,00	6,00	0,00%	0,00%	200
6	BIO_US	Solution	2,00	6,00	1,00%	0,00%	218
7	BRI_IA	Solution	3,75	4,65	0,00%	0,00%	387
8	CAR_FF	Suspension	2,00	6,25	1,30%	20,00%	324
9	CIX_OL	Suspension	2,00	5,00	0,50%	30,00%	781
10	COR_ON	Solution	2,75	4,50	0,50%	20,00%	243
11	DIO_AL	Solution	2,25	6,50	0,00%	0,00%	123
12	DOL_NA	Solution	8,00	6,80	0,00%	0,00%	350
13	DOR_T	Suspension	3,25	5,50	0,00%	0,00%	170
14	FIN_EX	Suspension	2,00	5,00	1,00%	20,00%	244
15	FOC_US	Solution	2,75	6,00	1,00%	0,00%	210
16	GAS_YN	Solution	2,75	5,50	0,00%	0,00%	310
17	LAC_IN	Solution	7,75	7,00	0,00%	0,00%	335
18	LAG_AX	Suspension	2,00	7,25	0,00%	0,00%	1108
19	MOF_D	Suspension	1,00	7,75	0,05%	0,00%	250
20	MOM_EE	Suspension	5,00	5,00	1,80%	54,00%	814
21	NEO_NE	Suspension	1,00	6,50	5,40%	0,00%	1369
22	OFT_ON	Solution	2,50	6,50	0,00%	0,00%	309
23	OFT_NT	Solution	2,00	6,50	0,00%	0,00%	309
24	PRE_AG	Suspension	2,00	8,00	12,00%	22,5%	1039
25	TIM_IM	Solution	3,50	6,90	0,00%	0,00%	163
26	TOB_AS	Suspension	1,50	5,00	0,25%	0,00%	189
27	TRI_ON	Solution	6,75	5,00	0,00%	0,00%	410
28	TRI_AL	Solution	3,25	5,50	0,00%	0,00%	188
29	XYC_IM	Gel	2,00	13,00	0,00%	0,00%	512
30	ZOL_OX	Solution	5,25	5,00	0,00%	0,00%	70

Desarrollamos el análisis de conglomerados para determinar la similitud entre las fórmulas y de esta forma establecer grupos. Para este análisis no incluimos el tiempo, ya que este depende del tamaño de lote del producto, el tipo de envase y el volumen envasado, mas no de las propiedades o características del producto.

Se desarrolla Análisis de Causas Principales (ACP) utilizando las variables: pH, O_SOLV, SURF y OSMO. Utilizando el diagrama de valores propios se seleccionan dos ejes para realizar el análisis, y los cuatro ejes para realizar el proceso de clasificación. Por último, se seleccionan cinco cluster, obteniendo lo indicado en la Figura 1.

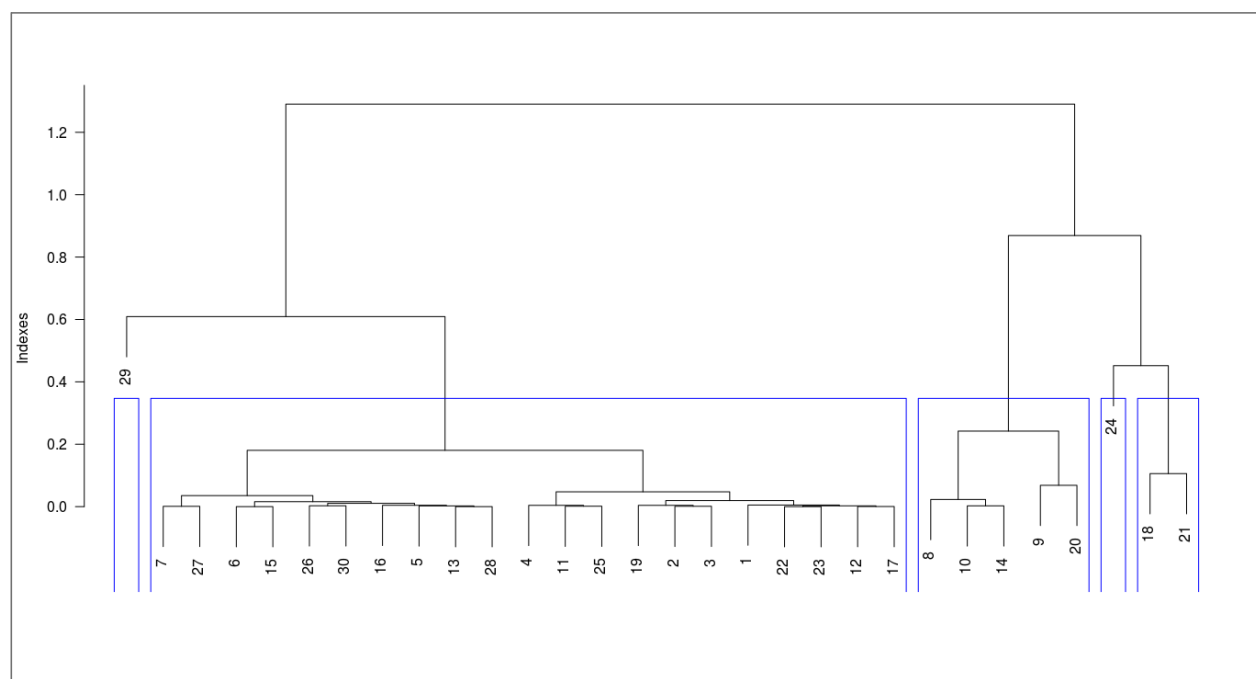


Figura 1. Análisis inicial seleccionando cinco clúster.

En este ejercicio observamos que se retiene el 77,6% de inercia.

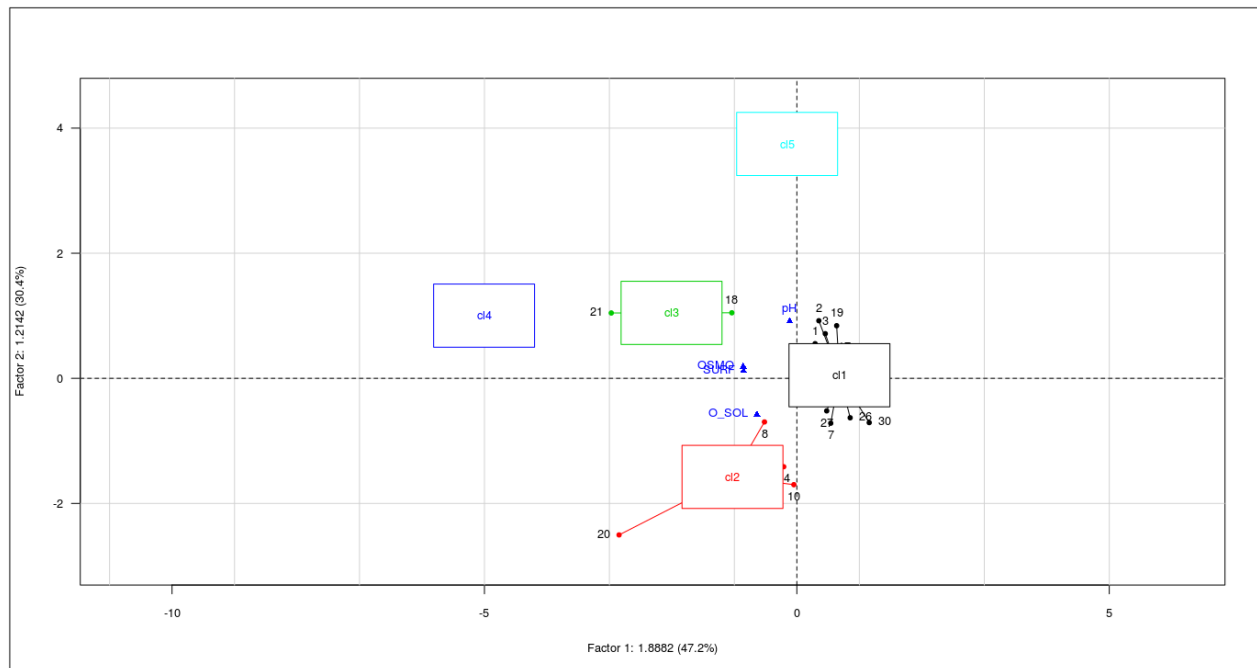


Figura 2. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 1.

Al observar el arreglo se evidencia que los clústers C4 y C5 son productos disimiles (No 24 y 29) que muestran diferencias marcadas respecto dentro de su agrupación influyendo en la estructuración de los demás clústers, por lo cual se repite el análisis excluyendo estos productos.

Nuevamente mediante el gráfico de valores propios se seleccionan dos ejes para realizar el análisis, y cuatro ejes para realizar el proceso de clasificación. Por último, mediante la observación del diagrama de índices de nivel se seleccionan cinco clústers, obteniendo el dendograma de la Figura 3.

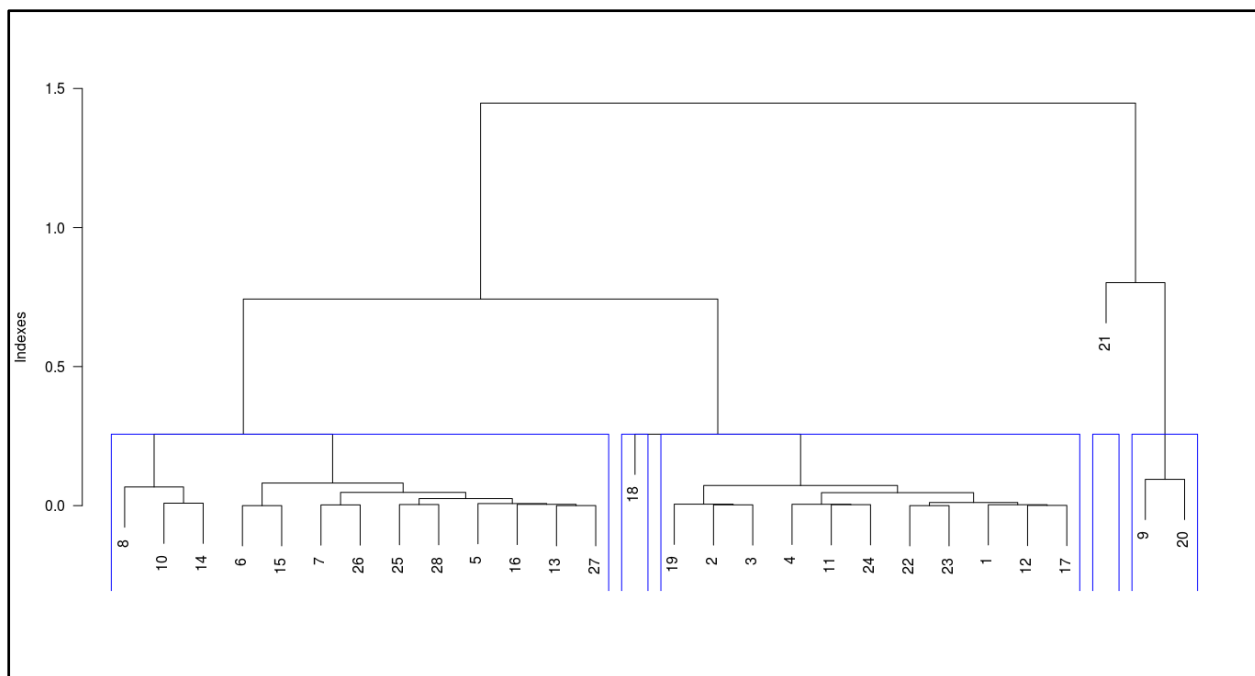


Figura 3. Segundo análisis seleccionando cinco clústers.

A continuación se grafica el plano factorial observando que se retiene una inercia del 79,2%.

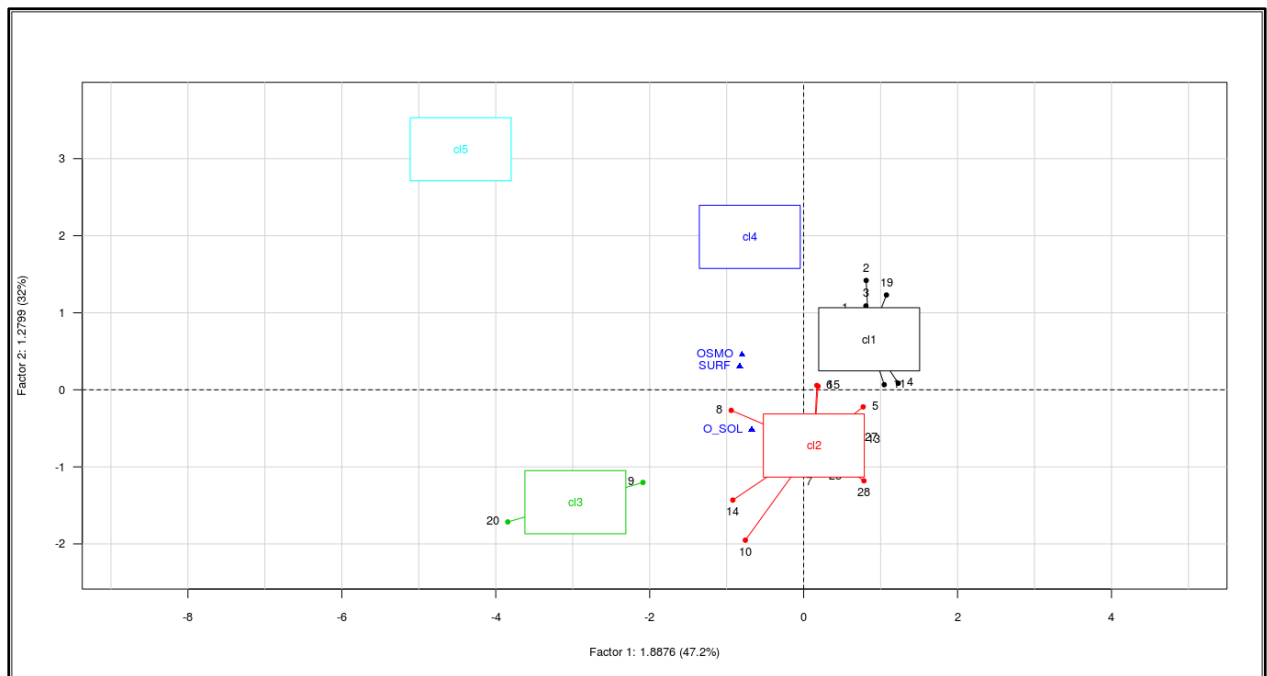


Figura 4. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 3.

Teniendo en cuenta que el interés del ejercicio es segregar los productos para obtener los peores casos, se continua el proceso, excluyendo del análisis los productos 18 y 21.

Nuevamente y por tercera vez se aplica el Análisis de Componentes Principales y mediante el gráfico de valores propios se seleccionan dos ejes para realizar el análisis, y cuatro ejes para realizar el proceso de clasificación. Por último, mediante la observación del diagrama de índices de nivel se seleccionan tres clústers, obteniendo esta vez el dendograma de la Figura 5.

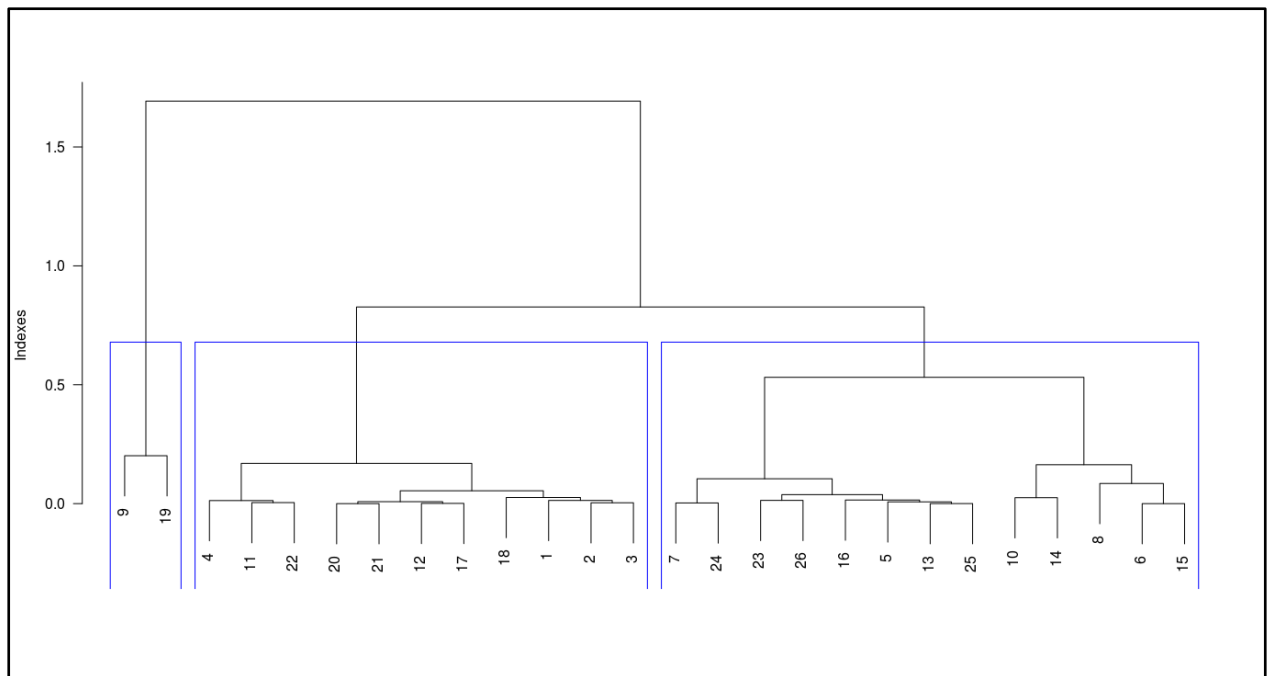


Figura 5. Tercer análisis seleccionando cinco clústers.

El grafico del plano factorial muestra esta vez que se retiene una inercia del 83,8%.

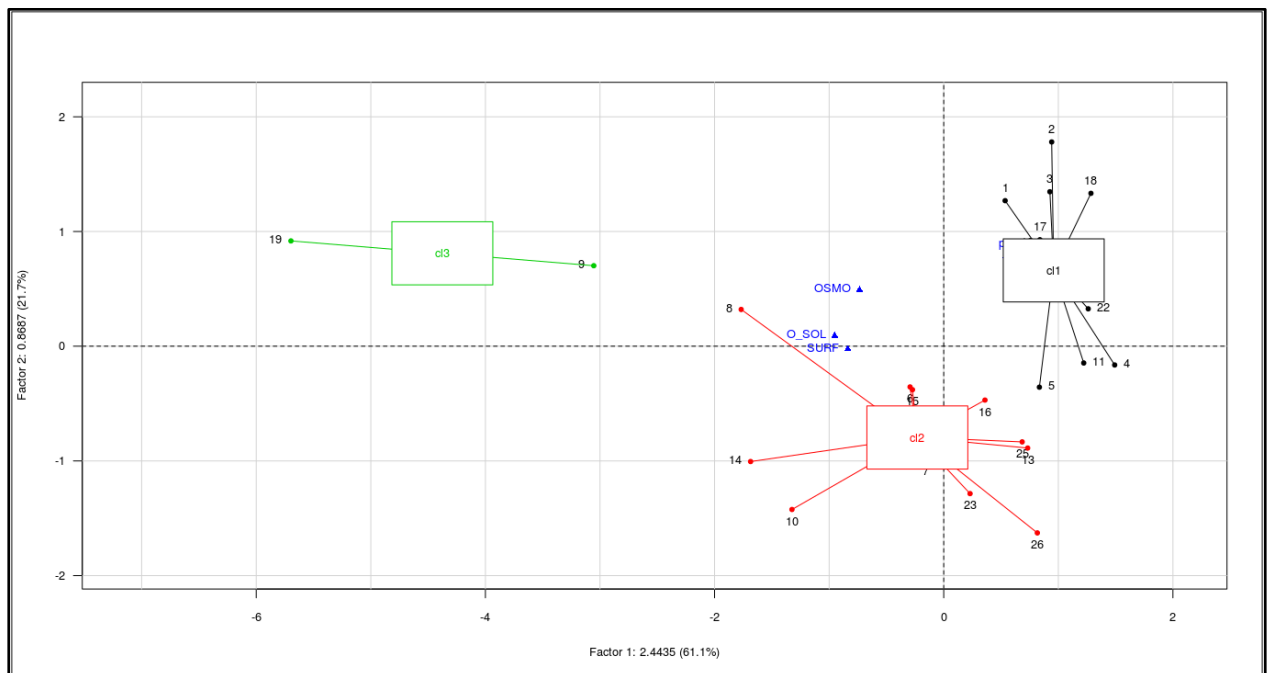


Figura 6. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 5.

Esta última agrupación muestra una mejor homogeneidad entre las fórmulas. Para observar cuales son las características que se agrupan requerimos hacer un Análisis de Correspondencias Múltiples, para lo cual se categorizan los valores de las variables.

Para realizar dicha categorización, se distribuyen los rangos en categorías de acuerdo con la variable como indica la Tabla 4.

<i>Tabla 4. Categorización de las variables</i>			
Variable	Descripción	Categoría	Rango
pH	Potencial de Hidrógeno	Ácido	< 5
		Neutro	5 - 9
		Básico	>9
O_SOL	Solventes Orgánicos	Ninguno	0
		Bajo	<= 20%
		Alto	> 20%
SURF	Concentración de Surfactantes	Ninguno	0
		Medio	<= 1%
		Alto	> 1%
OSMOL	Osmolalidad	Alta	> 300
		Baja	< 300

Al desarrollar el procedimiento se aplica el Análisis de Correspondencias Múltiples seleccionando cuatro ejes en el gráfico de valores propios, cuatro ejes para categorización y mediante la observación del diagrama de índices de nivel se seleccionan seis clústers. Se obtiene el dendograma de la Figura 7.

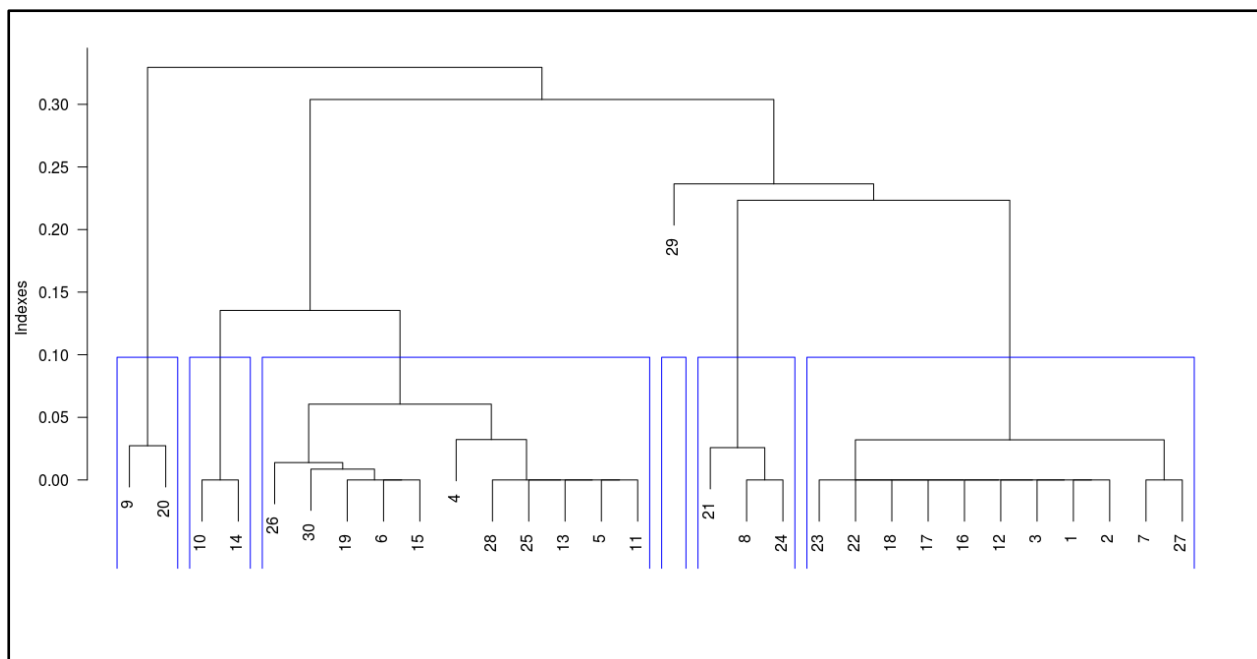


Figura 7. Análisis de clúster de correspondencias múltiples.

El grafico del plano factorial muestra para esta relación que se retiene una inercia del 50,7%.

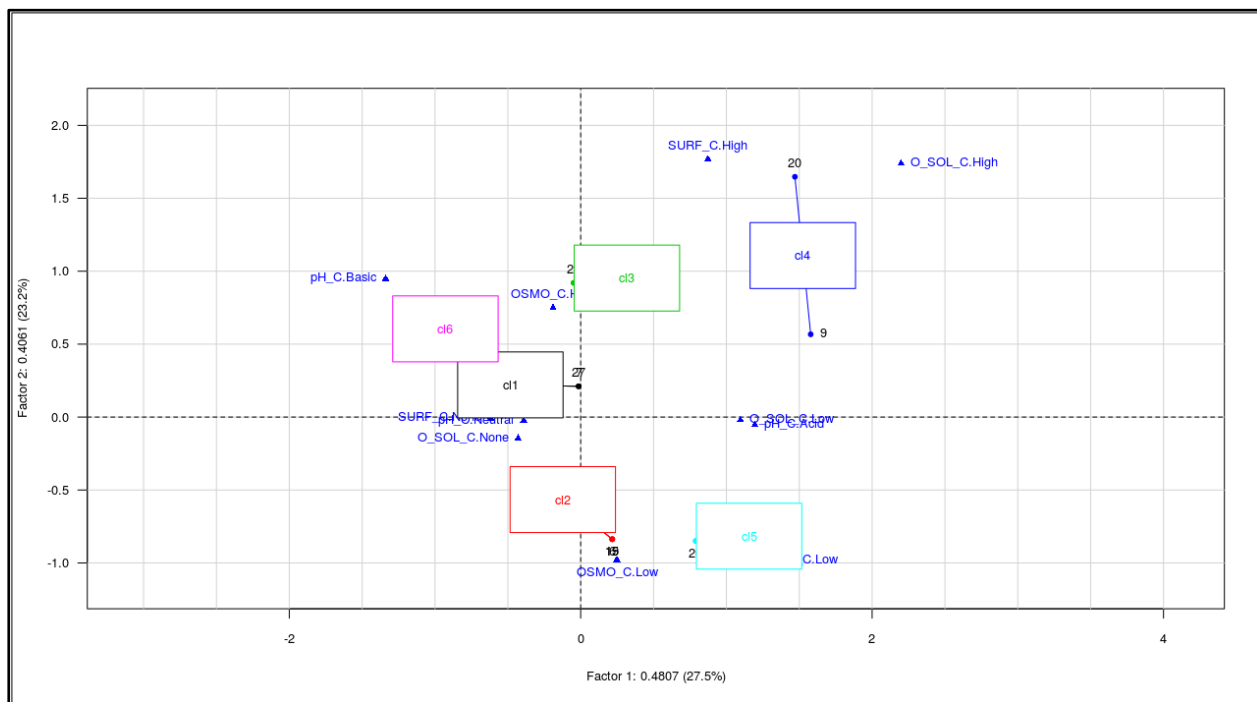


Figura 8. Gráfico de la organización de los clústers de la figura 7.

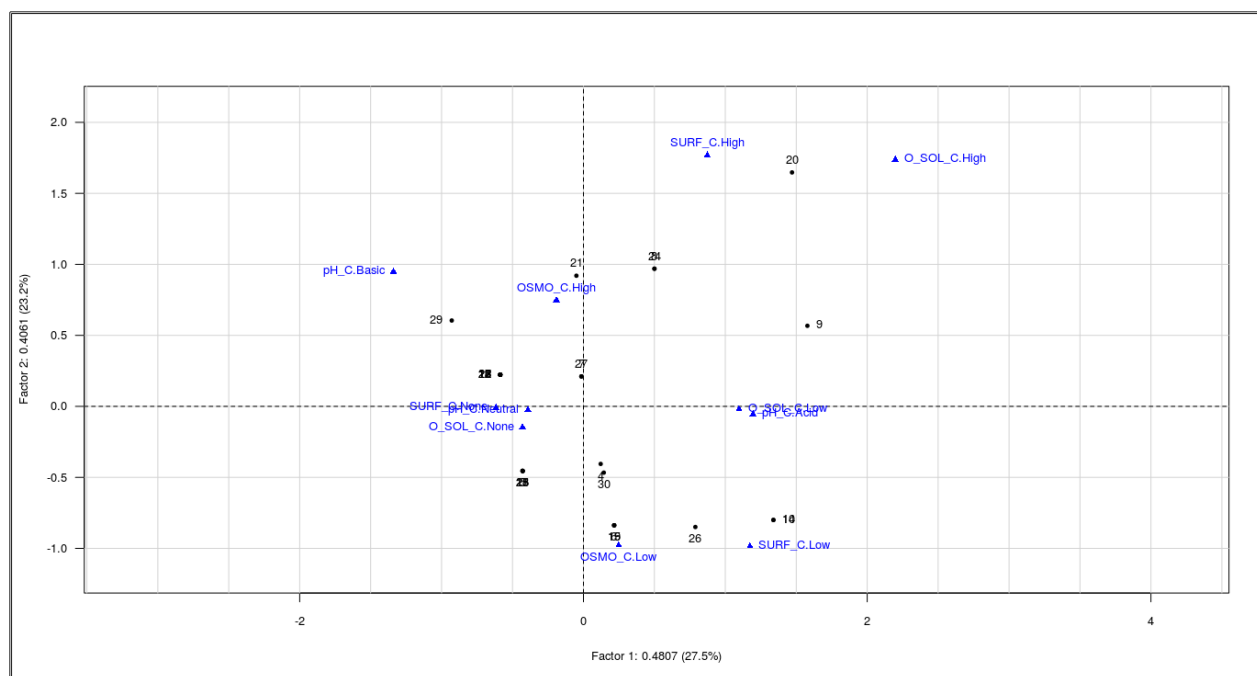


Figura 9. Gráfico de la organización de las categorías de la figura 7.

Con esto se puede observar de forma macro, que los productos 9 y 20 (Cluster 4), están asociados a características de productos con alto contenido de surfactantes y sustancias orgánicas. El producto 29 (Cluster 6) está asociado a pH básico. Los productos 1, 2, 3, 7, 12, 16, 17, 18, 22, 23 y 27 (Cluster 1) están asociados a pH neutro, sin contenido de surfactante o solventes orgánicos. Los productos 8, 21 y 24 (Cluster 3) están asociados a alta osmolalidad. Los productos 4, 5, 6, 11, 13, 15, 19, 25, 26, 28 y 30 (Cluster 2) a baja osmolalidad y Los productos 10 y 14 (Cluster 5) a contenido bajo de surfactante.

De acuerdo con la caracterización desarrollada, los productos del portafolio completo del Laboratorio quedan seleccionados como se indica a continuación: Cuatro productos independientes, y tres grupos.

Los productos que fueron excluidos durante el desarrollo del agrupamiento deben ser validados independientemente, ya que sus características no facilitan el agrupamiento.

<i>Tabla 5. Productos independientes</i>							
No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
18	LAG_AX	Suspension	2,00	7,25	0,00%	0,00%	1108
21	NEO_NE	Suspension	1,00	6,50	5,40%	0,00%	1369
24	PRE_AG	Suspension	2,00	8,00	12,00%	22,5%	1039
29	XYC_IM	Gel	2,00	13,00	0,00%	0,00%	512

Para los productos que quedaron agrupados se selecciona el peor caso intragrupo incluyendo la variable tiempo de filtración, se prioriza por mayor tiempo de filtración, y luego por sus otras características en el siguiente orden: la mayor concentración en cuanto a contenido de Surfactantes, la mayor concentración en solventes orgánicos, pH extremos y mayor osmolalidad.

5.1. Determinación del peor caso Grupo 1.

<i>Tabla 6. Grupo 1</i>							
No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
9	CIX_OL	Suspension	2,00	5,00	0,50%	30,00%	781
19	MOM_EE	Suspension	5,00	5,00	1,80%	54,00%	814

Se selecciona como exponente de peor caso dentro de este grupo el producto de nombre clave MOM_EE, por mayor tiempo de filtración y concentración mayor en surfactante y solventes orgánicos.

5.2. Determinación del peor caso Grupo 2

<i>Tabla 7. Grupo 2</i>							
No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
1	ALE_YX	Solution	2,00	7,00	0,00%	0,00%	449
2	ALE_RE	Solution	6,00	7,75	0,00%	0,00%	399
3	ALE_US	Solution	6,00	7,40	0,00%	0,00%	357
4	ALL_XY	Solution	6,50	6,80	0,00%	2,20%	23
11	DIO_AL	Suspension	2,25	6,50	0,00%	0,00%	123
12	DOL_NA	Solution	8,00	6,80	0,00%	0,00%	350
17	LAC_IN	Solution	7,75	7,00	0,00%	0,00%	335
18	MOF_D	Suspension	1,00	7,75	0,05%	0,00%	250
20	OFT_ON	Solution	2,50	6,50	0,00%	0,00%	309
21	OFT_NT	Solution	2,00	6,50	0,00%	0,00%	309
22	TIM_IM	Solution	3,50	6,90	0,00%	0,00%	163

Las características de este grupo se observan muy homogéneas, se selecciona el producto de nombre clave DOL_NA por tener el mayor tiempo de filtración.

5.3. Determinación del peor caso Grupo 3

<i>Tabla 8. Grupo 3</i>							
No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
5	ALL_YC	Suspension	2,00	6,00	0,00%	0,00%	200
6	BIO_US	Solution	2,00	6,00	1,00%	0,00%	218
7	BRI_IA	Solution	3,75	4,65	0,00%	0,00%	387
8	CAR_FF	Suspension	2,00	6,25	1,30%	20,00%	324
10	COR_ON	Solution	2,75	4,50	0,50%	20,00%	243

Tabla 8. Grupo 3							
No	Key Product Name	Process	Time (H)	pH	SURF	O_SOL	OSMO
13	DOR_T	Suspension	3,25	5,50	0,00%	0,00%	170
14	FIN_EX	Suspension	2,00	5,00	1,00%	20,00%	244
15	FOC_US	Solution	2,75	6,00	1,00%	0,00%	210
16	GAS_YN	Solution	2,75	5,50	0,00%	0,00%	310
23	TOB_AS	Suspension	1,50	5,00	0,25%	0,00%	189
24	TRI_ON	Solution	6,75	5,00	0,00%	0,00%	410
25	TRI_AL	Solution	3,25	5,50	0,00%	0,00%	188
26	ZOL_OX	Solution	5,25	5,00	0,00%	0,00%	70

Se establecen como peor caso dos productos de este grupo: el producto de nombre clave TRI_ON, por mayor tiempo de filtración y CAR_FF por mayor concentración de surfactante y solvente orgánico.

6. Conclusiones

Por medio del análisis multivariado fue posible caracterizar y agrupar 30 productos farmacéuticos estériles de manera ágil, con base en la composición de estos, y las propiedades y características fisicoquímicas, sin que se presentara subjetividad en la selección debido a intereses o preferencias comerciales.

El análisis multivariado aplicado para agrupar los productos por su similitud facilitó la selección de los productos peor caso de cada grupo establecido permitiendo escoger los productos representantes de todo el portafolio de El Laboratorio.

Los productos seleccionados son: LAG_AX, NEO_NE, PRE_AG, XYC_IM, MOM_EE, DOL_NA, TRI_ON y CAR_FF. Estos corresponden al 26% del portafolio. Esta selección permite contar con un fundamento científico para demostrar que los productos representan el total de los productos de la compañía y permiten conseguir un ahorro del 73% del costo que representaría el desarrollo de la validación del portafolio completo. (Ahorro aproximado de 480.000 USD)

7. Referencias

Decreto 677. Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia. 26 de abril de 1995.

Resolución 3183. Ministerio de Salud y Protección social, Bogotá, Colombia. 23 de Agosto de 1995

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

Thirty-two Report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823).

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908).

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

Forty-fifth Report. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 96).

Technical Report No. 26, "Sterilizing Filtration of Liquids" PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, (Revised 2008).

ISO 13408-2: 2018 "Aseptic processing of health care products - Part 2: Sterilizing filtration.". 2018.

ASTM F0838-15AE01 - "Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration" 2018.

USP42-NF37. United States Pharmacopeia. "{1229.4} STERILIZING FILTRATION OF LIQUIDS" 2019

Code of Federal Regulations Title 21 Part 177—"Indirect Food Additives: Polymers"

Pardo, C.E. and Del Campo, P.C. (2007): Combinación de métodos factoriales y de análisis de conglomerados en R: el paquete FactoClass. Revista Colombiana de Estadística. 30(2): 235-245.

Carmona, Francesc (2018): Un análisis con R datos multivariantes. Departament d'Estadística.

Pardo, C.E. y Ortiz, J. Análisis Multivariado de datos en R. Departamento de estadística Universidad Nacional de Colombia.

Nieto, L.E. Módulo 6. Análisis Multivariado. Diplomado en Estadística Aplicada.
URL: <http://allman.rhon.itam.mx/~lnieto>